

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

①⑪ N° de publication : **2 778 574**

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **98 06044**

⑤① Int Cl⁶ : A 61 N 7/02

⑫

BREVET D'INVENTION

B1

⑤④ PROCÉDE DE MESURE DE L'EFFET D'UN TRAITEMENT SUR UN TISSU.

②② Date de dépôt : 13.05.98.

③① Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public
de la demande : 19.11.99 Bulletin 99/46.

④⑤ Date de la mise à disposition du public du
brevet d'invention : 08.12.00 Bulletin 00/49.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche :

Se reporter à la fin du présent fascicule

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : **TECHNOMED MEDICAL SYSTEMS**
Société anonyme et **INSTITUT NATIONAL DE LA**
SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE INSERM
— FR.

⑦② Inventeur(s) : **CHAPELON JEAN YVES, RIBAUT**
MATHIEU, BLANC EMMANUEL et LACOSTE
FRANÇOIS.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : **CABINET HIRSCH.**

FR 2 778 574 - B1



PROCEDE DE MESURE DE L'EFFET D'UN TRAITEMENT SUR UN TISSU

L'invention a pour objet un procédé et un dispositif de mesure de l'effet d'un traitement sur un tissu. Elle utilise la mesure de la variation de la moyenne de
5 l'atténuation tissulaire acoustique en fonction de la fréquence pour déterminer les effets du traitement.

L'invention s'applique notamment au domaine du traitement thérapeutique des tissus par ultrasons focalisés, et plus particulièrement le domaine de la destruction de
10 tissus à l'intérieur d'un organisme en provoquant de hautes températures à l'aide d'ultrasons focalisés. Dans le domaine général des ultrasons focalisés, comme l'homme du métier le sait, on distingue différents types de traitements: le traitement le plus ancien est le traitement par lithotripsie, qui s'applique à la destruction de corps
durs; ce type de traitement utilise des ondes de chocs, i.e. des impulsions courtes et de forte puissance. Il a ensuite été proposé de traiter les tissus mous par
15 hyperthermie, en chauffant les tissus à des températures peu élevées, i.e. inférieures à 45°C. L'hyperthermie implique l'envoi vers les tissus à traiter d'ultrasons sous forme d'impulsions longues et de puissance plus faible. Enfin, sont maintenant proposés des traitements de tissus mous par ultrasons focalisés de haute intensité, généralement
appelés traitements HIFU (acronyme de l'anglais High Intensity Focused
20 Ultrasounds). Les traitements HIFU consistent à chauffer des tissus à des températures élevées, typiquement supérieures à 45°C. Les traitements par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) représentent un moyen efficace de créer des lésions de nécrose de coagulation dans les tissus biologiques en vue de traiter les tumeurs localisées.

25 Pour la HIFU se posent différents problèmes. De façon générale, l'objectif est d'améliorer l'efficacité du traitement, i.e. la destruction des tissus choisis. Un premier problème est celui de l'accès aux cibles ou tissus à traiter. A cause de l'anatomie du patient, les cibles sont parfois difficilement accessibles aux faisceaux ultrasonores. Il a été proposé de déplacer le transducteur; toutefois, le déplacement du transducteur
30 peut aussi être limité par la morphologie du patient. Dans le cas du traitement de la prostate par une sonde endorectale, différentes solutions à ce problème ont été proposées, voir par exemple FR 91 02 620, FR 93 09 158, FR 96 08 096, FR 94 01 304, FR 94 06 539. Ces différentes solutions pourraient encore être améliorées, pour assurer un meilleur traitement, dans des zones précises, par hyperthermie ou par
35 HIFU.

Un deuxième problème réside dans le choix des paramètres de l'émission ultrasonore; ceux-ci, et en particulier la fréquence doivent être choisis très

précisément. Ils dépendent généralement de nombreux facteurs, tels que: profondeur de la cible, nature du tissu, type de nécrose recherchée.

Un troisième problème réside dans le contrôle des résultats obtenus : bien que de bons résultats soient actuellement obtenus, notamment en urologie, les appareils
5 utilisés manquent d'un système de contrôle permettant de vérifier l'efficacité des traitements. Il a été proposé d'utiliser une mesure par fibre optique de la température dans la cible ; un tel type de mesure implique d'implanter dans l'organe à traiter des fibres. Cette solution est par exemple proposée dans les dispositifs de traitement de la prostate commercialisés par la société Dornier Medizintechnik sous la référence
10 Eurowave. Il a encore été proposé d'utiliser l'image échographique de la zone traitée, qui présente le plus souvent des variations d'échogénicité au niveau de la zone traitée. Malheureusement A. Sibille and *al*, , « Characterization of extracorporeal ablation of normal and tumor-bearing liver tissue by High Intensity Focused Ultrasound », Ultrasound in Med. And Biol., Vol 19, No. 9, pp. 803-813, 1993
15 montre qu'il n'existe pas de corrélation entre le niveau d'échogénicité et le taux de destruction tissulaire.

L'invention propose un procédé et un dispositif non invasif, de mesure locale de la variation d'atténuation ; cette mesure, appliquée aux traitements par HIFU, permet de caractériser l'apparition des lésions de nécrose de coagulation pendant le
20 traitement, et fournit donc au thérapeute un outil de mesure et de contrôle du traitement, non-invasif et en temps réel.

Plus précisément, l'invention propose un procédé de mesure de l'effet d'une thérapie sur un tissu, comprenant :

- la mesure des ultrasons rétrodiffusés par le tissu avant le traitement ;
- 25 - la mesure des ultrasons rétrodiffusés par le tissu après le traitement.

Avantageusement, le procédé comprend en outre le calcul de la variation de l'atténuation moyenne du tissu sur une plage de fréquence.

Dans un mode de réalisation, les étapes de mesure comprennent la mesure des ultrasons émis par un transducteurs d'échographie et rétrodiffusés.

30 Avantageusement, l'atténuation moyenne est calculée par la méthode dite des bandes de fréquence.

Le tissu peut comprendre la prostate.

Le traitement comprend de préférence l'induction de nécroses dans le tissu, par élévation brutale de température. Ceci peut être obtenu par application d'ultrasons
35 focalisés sur le tissu.

L'invention concerne aussi un appareil de traitement d'un tissu par formation de nécroses dans le tissu, comprenant des moyens de mesure des ultrasons

rétrodiffusés par le tissu avant le traitement, et de mesure des ultrasons rétrodiffusés par le tissu après le traitement.

De préférence, l'appareil comprend en outre des moyens de calcul de la variation de l'atténuation moyenne du tissu sur une plage de fréquence.

5 Les moyens de mesure conduisent avantageusement une mesure des signaux reçus sur un transducteur d'échographie.

Dans un mode de réalisation, l'appareil comprend des moyens d'affichage de la variation d'atténuation moyenne dans un plan perpendiculaire à la direction de traitement.

10 De préférence, l'appareil comprend des moyens d'induction de nécroses dans le tissu, par élévation brutale de température, typiquement un transducteur focalisant des ultrasons.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront à la lecture de la description qui suit de modes de réalisation de l'invention, donnée à titre d'exemple et en référence aux dessins annexés qui montrent:

- 15
- figures 1 à 3, les différentes étapes d'un traitement par ultrasons focalisés dans un appareil pouvant mettre en œuvre l'invention;
 - figure 4 le dispositif d'acquisition des signaux RF rétrodiffusés par les tissus;
 - figure 5 l'évolution typique de l'atténuation en fonction de la fréquence, avant et

20

 - après le traitement;
 - figure 6 présente l'évolution la variation moyenne l'atténuation, normalisée par rapport à la valeur obtenue sur la tranche centrale du traitement ;
 - figure 7 présente un exemple d'évolution de la variation moyenne de l'atténuation dans le sens longitudinal ;

25

 - figure 8 présente un exemple d'évolution de la variation moyenne de l'atténuation dans le sens transversal ;
 - figure 9, une représentation graphique de la variation moyenne de l'atténuation, dans un plan perpendiculaire à la direction principale de propagation des ultrasons ;

30

 - figures 10 et 11, des représentations analogues à celle de la figure 9, effectuées à des instants différents ;
 - figures 12, 13 et 14, l'atténuation moyenne avant le traitement, l'atténuation moyenne après le traitement et la variation d'atténuation, sur des vues analogues à celles de la figure 9 ;

35 Dans la suite de la description, l'invention est décrite dans son application au contrôle d'un traitement par HIFU de la prostate, pour un appareil commercialisé sous la marque Ablatherm par la société EDAP TECHNOMED, décrit dans la demande PCT/FR94/00936.

Le principe des traitements par HIFU consiste à induire dans la zone focale d'un transducteur ultrasonore des lésions de nécrose de coagulation provoquées principalement par une brusque élévation de la température, même si des phénomènes de cavitation sont présents. Cette élévation de température correspond à une transformation de l'énergie acoustique en chaleur liée à l'absorption des ultrasons dans les tissus par la relation :

$$\langle Q \rangle \propto aI$$

où $\langle Q \rangle$ est la densité de puissance acoustique transformée par unité de volume, a est l'absorption du tissu et I est l'intensité ultrasonore dans la région considérée. La rapidité du phénomène permet de s'affranchir des problèmes liés à la conduction thermique et à la perfusion des tissus et de considérer chaque lésion comme une lésion élémentaire qu'il suffit de reproduire sur tout le volume à traiter.

L'application de l'invention au contrôle de traitements repose sur la constatation expérimentale que l'apparition des lésions dans un tissu, et notamment de lésions créées par HIFU provoque une augmentation de certains paramètres acoustiques des tissus, et notamment de l'atténuation.

L'appareil Ablatherm combine dans une sonde endorectale un transducteur de thérapie à 2.5 MHz et un transducteur d'imagerie biplan à balayage mécanique de fréquence centrale de 5.5 MHz avec une bande passante de 2 MHz et une distance focale de 2.75 cm ; le transducteur d'échographie est reliée à un échographe de référence C311 de la société KRETZ.

Dans les conditions normales d'utilisation, le transducteur de thérapie crée des lésions individuelles cylindriques de 1.6 mm de diamètre et de 20 mm de hauteur. Le transducteur d'imagerie est utilisé pour l'acquisition des signaux RF permettant la mesure de l'invention. Les étapes d'un traitement représentatif sont présentées sur les figures 1 à 3. Dans une première étape représentée sur la figure 1, la sonde 1 est introduite dans le rectum du patient, face à la prostate 2 ; le transducteur d'imagerie 3 se déplace longitudinalement par pas de 1.6 mm de l'apex à la base de l'organe permettant une visualisation en coupes transversales 4, 5, 6 que le clinicien définit en fonction de la position des zones à traiter. Les déplacements du transducteur d'imagerie est symbolisé par la flèche sur la figure. Il convient de noter que la sonde elle-même reste fixe par rapport au patient.

La figure 2 montre l'étape de traitement ; le transducteur d'imagerie est rétracté, comme symbolisé par la flèche et le transducteur de thérapie 8 se place parallèlement à la face postérieure de l'organe à traiter, pour permettre l'émission d'ultrasons focalisés vers la prostate. Les lésions induites sont marquées en grisé.

La figure 3 montre une étape de contrôle dans laquelle le transducteur d'imagerie permet une visualisation des zones traitées. Dans l'exemple de ces

figures, les acquisitions ont été effectuées pendant les phases d'imagerie pré traitement et post traitement à des positions identiques. Etant donné que le tissu étudié est parfaitement immobile, la sonde ne se déplaçant pas, on peut dire que ces acquisitions ont été effectuées sur les mêmes tranches transversales de tissu.

5 La figure 4 montre le dispositif d'acquisition des signaux RF rétrodiffusés par les tissus. Une sortie RF 10 a été implantée sur l'échographe 11 de façon à pouvoir enregistrer les données dans la mémoire d'un micro calculateur 12 (PC 486). Une carte 13 de conversion analogique numérique 8 bits (STR 8100 D, Sonix) a été utilisée pour la digitalisation des signaux RF en provenance de l'échographe avec
10 une fréquence d'échantillonnage de 50 MHz. Une carte à compteur 14 FPC 24 a permis de choisir une région d'intérêt (ROI) sur l'image échographique en sélectionnant les lignes RF correspondant à l'organe d'étude grâce aux signaux de synchronisation lignes et images provenant de l'échographe.

Sur chaque tranche transversale, ce dispositif permet d'acquérir 250 lignes
15 d'échos voisines correspondant à environ 2/3 de l'image échographique et contenant tous les échos provenant des tissus à étudier. A la fin des déplacements on a ainsi acquis une volume entier de tissu dont les dimensions 5x4x3 cm³ correspondent à 5000 lignes RF adjacentes.

Le dispositif permet en fait une saisie au vol des informations fournies par le
20 transducteur d'échographie ; la combinaison de ces informations avec les informations de synchronisation permet de déterminer une région d'intérêt. On notera que l'on pourrait aussi bien procéder à l'analyse des signaux RF rétrodiffusés par les tissus sur l'ensemble de la zone couverte par l'échographe, si ceci est nécessaire.

On décrit maintenant la mesure de l'atténuation selon l'invention. Cette mesure
25 suppose que, dans la bande passante du transducteur, l'atténuation α des tissus suit une loi affine en fonction de la fréquence $\alpha(f) = \alpha_0 + \beta \cdot (f - f_c)$.

où α_0 est le coefficient d'atténuation à la fréquence centrale du transducteur f_c , et β est la pente de l'atténuation sur la bande passante du transducteur. Dans ces conditions, le spectre de puissance du signal acoustique rétrodiffusé par le tissu située
30 à une distance z du transducteur est défini par :

$$S(f, z) = |G(f)|^2 |D(f)|^2 |H^2(z, f)|^2 e^{-2\alpha(f)z} \quad (1)$$

où G est la fonction de transfert de la source ultrasonore. Elle regroupe les termes de conversion électroacoustique et acoustoélectrique du transducteur lors de l'émission et de la réception du signal. D est le terme de rétrodiffusion supposé
35 homogène et isotrope dans le volume étudié. H est le terme dû à la diffraction du transducteur. $e^{-\alpha(f)z}$ est la fonction de transfert de l'atténuation des ultrasons dans les tissus.

Dans la suite sont décrits deux modes de mesure de l'atténuation. L'un repose sur l'étude du décalage de la fréquence centrale du spectre vers les basses fréquences, méthode dite du centroïde ; l'autre s'intéresse à la diminution d'amplitude des composantes du spectre, méthode dite des bandes de fréquence (MNB method). Dans le premier mode, on n'estime que le paramètre β , tandis que le second mode permet de mesurer aussi le coefficient α_0 . L'une et l'autre des méthodes valident la reproductibilité des mesures d'atténuation et confirment la possibilité de mettre en œuvre l'invention.

M. Fink, F. Hottier and J.F. Cardoso, « Diffraction effects in pulse-echo measurement », IEEE Trans Sonics Ultrasonics, Vol. SU-31, N°4, pp 313-329, explique que la diffraction perturbe l'estimation de l'atténuation, notamment lorsque les mesures se situent dans le champ proche de transducteurs focalisés : ses effets sont contenus dans le terme $|H^2(z, f)|^2$ de l'Eq. 1. La technique généralement utilisée pour la corriger consiste à utiliser un spectre normé obtenu en divisant le spectre réel par un spectre de calibration calculé à partir des signaux rétrodiffusés par un milieu atténuant homogène et isotrope placé à différentes distances du transducteur, comme expliqué dans . Ce spectre normé est alors utilisé pour estimer l'atténuation absolue (β et ou α_0) des tissus.

L'invention propose de s'affranchir des effets de la diffraction en estimant l'atténuation à partir d'enregistrements obtenus avant et après traitement sur les mêmes zones de tissu. Lors de cette opération, le calcul de la différence de pente $S_a - S_b$ des composantes spectrales $S_{after}(f, z)$ et $S_{before}(f, z)$, calculées en accord avec la relation (1), permet de s'affranchir des effets de diffraction :

$$S_a - S_b = slope \left(10 \cdot \log \left(\frac{S_{after}(f_1, z)}{S_{before}(f_1, z)} \right) \right) = slope \left(10 \cdot \log \left(\frac{D_{after}(f)}{D_{before}(f)} e^{-2(\alpha_{after}(f) - \alpha_{before}(f))z} \right) \right) \\ \propto \alpha_{after}(f) - \alpha_{before}(f)$$

dans laquelle le terme de diffraction $|H^2(z, f)|^2$ a disparu. Les termes de diffusion des tissus $D_{before}(f)$ et $D_{after}(f)$ sont supposés être indépendant de la distance z .

Le choix selon l'invention de mesurer les variations de l'atténuation moyenne en fonction de la fréquence permet ainsi d'éviter les étapes de calibration nécessaires dans les dispositifs de l'art antérieur. L'appareil des figures 1 à 4 permet une précision millimétrique qui garantit les résultats de la mesure.

On décrit maintenant le protocole expérimental de validation des résultats des mesures d'atténuation. Ce protocole confirme la possibilité de mettre en œuvre l'invention, dans un dispositif du type de l'Ablatherm. La validation des mesures a été effectuée à partir d'une méthode de référence en transmission dont le principe expérimental est décrit dans G. Kossoff, E. K. Fry, J. Jellings, "Average velocity of

ultrasound in the human female breast ", J. Acoust. Soc. Am. 53 (6), pp 1730-1736, 1973 . On a utilisé un dispositif de mesure composé de deux transducteurs plans identiques (Imasonic, France) de fréquence nominale 10 MHz et de diamètre 10 mm. Un train d'onde sinusoïdal de 50 périodes a été utilisé dans la bande 4-10 MHz par pas de 500 kHz.

Cette méthode a servi d'étalon pour les mesures d'atténuation en réflexion. Des fantômes de référence, mousses BULPREN S90 et BULPREN S20 (Rectiel Inc., Kesteren, The Netherlands), ont été étudiés avec les deux dispositifs de façon à déterminer les valeurs optimales des paramètres de calcul utilisés pour la méthode du centroïde et des bandes de fréquence. Cette calibration avait aussi pour but de déterminer le volume d'étude minimum nécessaire à une estimation de la valeur absolue de l'atténuation avec une erreur inférieure à 10%.

L'étude a porté sur 10 morceaux de foie de porc de boucherie. Chaque morceau était placé dans un support cylindrique en plastic dont les extrémités, limitées par une membrane en latex, servaient de fenêtre acoustique. L'ensemble était rempli de liquide physiologique et dégazé pendant 20 minutes grâce à une pompe à vide (Ref). Pour chaque échantillon, deux séries de mesures successives ont été faites :

Série A : 7 tranches successives traitées à puissance nulle (aucune lésion créée) ont été étudiées sur chaque morceau. Cette série avait pour but de tester la reproductibilité des mesures sur une même zone du tissu. Le temps moyen de cette séquence était de 10 mn.

Série B : 12 tranches successives ont été étudiées sur chaque morceau. Les 7 premières ont été traitées à puissance nominale pour créer un volume de lésions de 2.15cm^3 (6 lésions par tranche). Les 5 tranches suivantes, traitées à puissance nulle, ne comportaient aucune lésion.

Pour chaque morceau de foie l'évolution de la fonction d'atténuation avec et sans traitement par HIFU a été étudiée globalement en comparant les mesures de la série A à celles des 7 premières tranches de la série B. Lors de cette étude, la fonction d'atténuation a été estimée en moyenne sur tout le volume de lésions.

L'étude de la série B avait pour but de définir la résolution spatiale de la méthode en vue de faire une image des lésions. Pour estimer la résolution transversale et longitudinale, le nombre minimum de lignes RF, défini lors de la calibration en transmission, a été utilisé. La résolution longitudinale a consisté en une étude inter tranche des paramètres acoustiques. L'étude transversale s'est intéressée à la variation inter-ligne de l'atténuation sur une tranche transversale. Un des échantillons de foie a été utilisé pour étudier l'importance de l'effet de la température sur les images créées. A cet effet, des mesures ont été faites immédiatement après

traitement puis 30 minutes après, en contrôlant la température des tissus avec un thermocouple

- Les paramètres α_0 et β des fantômes de référence ont été estimés en transmission ainsi qu'en réflexion. L'erreur relative entre les deux techniques est inférieure à 5 % pour les paramètres de calculs et d'acquisition suivants :

fréquence d'échantillonnage 50 MHz

450 lignes RF de 2048 points (41 μ s) chacune.

taille des fenêtres de calcul 128 points (2.56 μ s) avec un fenêtrage de Hamming

Bande de fréquence étudiée : 4 à 7 MHz

- Ces résultats prouvent la validité de la méthode en réflexion pour estimer les valeurs absolues d'atténuation avec le transducteur d'imagerie utilisée pendant les traitements. Un volume minimum correspondant à 50 lignes RF de 2048 points est avantageusement utilisé pour obtenir une erreur inférieure à 10 % sur l'estimation de β . De préférence, on utilise au moins 5 lignes pour estimer $\bar{\alpha}$ avec la même précision sur la même profondeur de champ ; le tableau 1 montre le coefficient $\bar{\alpha}$ d'atténuation moyenne mesuré en transmission, et le coefficient obtenu avec 450 lignes RF, 9 tranches de 50 lignes RF et 90 blocs de 5 lignes RF.

- On utilise aussi de préférence toute la longueur des lignes RF ; ceci permet d'améliorer la précision. L'atténuation des tissus, exprimée dans la suite, correspond à une estimation moyenne sur l'épaisseur du tissu étudié, i. e. sur toute la profondeur de la ligne RF. Dans la mesure où les tissus de part et d'autre de la lésion – en avant et en arrière de la lésion – ne sont pas affectés par le traitement, les résultats obtenus sont bien représentatifs du traitement effectué.

	Mesure en Transmission	Nombre de lignes (MultiNarrowBand)		
		450 RF	50 RF	5 RF
BS 20 (dB/cm)	2.021	2.005	2.026 \pm 0.13	2.071 \pm 0.26
BS 90 (dB/cm)	3.028	2.800	2.85 \pm 0.07	2.902 \pm 0.23

25

- La figure 5 présente l'évolution typique de l'atténuation en fonction de la fréquence, avant et après le traitement, pour un échantillon de la série B. Les courbes d'atténuation avant et après traitement montrent des allures générales pratiquement semblables mais avec des niveaux moyens très différents. Les mêmes caractéristiques ont été observées sur tous les échantillons de la série B.

Le tableau 2 représente le différentiel de pente d'atténuation $\Delta\beta$ ainsi que le différentiel d'atténuation $\Delta\bar{\alpha}$ obtenus sur l'ensemble des morceaux de foie sur des zones traitées (7 premières tranches de la série B) et non traitées (série A). Le tableau

confirme que si les valeurs de $\Delta\bar{\alpha}$ varient de façon significative lors du traitement, les valeurs de $\Delta\beta$ ne varient pas beaucoup. L'invention propose en conséquence d'utiliser les variations de la moyenne de l'atténuation pour évaluer les effets du traitement sur les tissus.

5

	Sans traitement		Avec traitement	
$\Delta\bar{\alpha}$ (dB/cm)	Méthode MNB -0.12±0.09		Méthode MNB 3.26±1.7	
$\Delta\beta$ (dB/cm/MHz)	Centroïde -0.01±0.02	Méthode MNB -0.01±0.02	centroïde 0.13±0.14	Méthode MNB 0.02±0.11

La moyenne des coefficients d'atténuation moyenne $\bar{\alpha}$ mesurés avant traitement sur l'ensemble des échantillons est de 3.8±1.07 dB/cm. Celle-ci a été déterminée à partir des mesures de la série A et des mesures effectuées avant traitement de la série B. La moyenne des pentes d'atténuation estimées avant traitement est de 0.43±0.17 dB/cm/MHz. Dans le cas sans traitement, $\Delta\bar{\alpha}$ et $\Delta\beta$ permettent de déterminer la reproductibilité de l'estimation de $\bar{\alpha}$ et β . Les erreurs de reproductibilité sont respectivement 2.3 % et 3.15 %. Dans le cas avec traitement, on note que la variation moyenne de $\bar{\alpha}$ est de 86 % et celle de β est de 30 % et 4.7 % respectivement avec la méthode du centroïde et la méthode MNB

L'évolution de $\Delta\bar{\alpha}$ peut être étudiée tranche par tranche sur toute la zone traitée. Cette évolution est généralement symétrique autour de la tranche centrale qui présente un maximum. La figure 6 présente l'évolution de $\Delta\bar{\alpha}$ normalisée par rapport à la valeur obtenue sur la tranche centrale du traitement. Les barres d'erreur représentent les écarts types pour l'ensemble des morceaux de foie. On constate sur la figure que les valeurs mesurées sont dans tous les cas largement supérieures à l'écart type, de sorte que la mesure selon l'invention reste toujours représentative du traitement.

L'invention propose aussi une mesure qui présente une bonne résolution longitudinale, i. e. dans le sens du traitement. La figure 7 présente un exemple d'évolution de $\Delta\bar{\alpha}$ sur 12 tranches (série B) dans un plan contenant la zone traitée. Les tranches 1 à 7 sont traitées, et les tranches 8 à 12 ne le sont pas ; la tranche numéro 8 qui ne fait pas partie de la zone cible présente un différentiel d'atténuation supérieur à 1dB/cm qui semble montrer que la zone de lésion a dépassé le cadre défini par l'utilisateur. Sur les autres tranches, on constate que l'évolution de $\Delta\bar{\alpha}$ est nettement plus importante pour les tissus effectivement traités. La résolution spatiale

dans le procédé selon l'invention permet effectivement d'identifier clairement les zones traitées.

L'invention assure aussi une bonne résolution transversale, i. e. dans une direction perpendiculaire à la direction principale de propagation des ultrasons. La figure 8 présente un exemple d'évolution transversale de $\Delta\bar{\alpha}$ sur une tranche traitée ainsi que sur une tranche non traitée. $\Delta\bar{\alpha}$ a été estimé sur un volume minimum de 5 lignes RF. De nouveau, la figure montre que $\Delta\bar{\alpha}$ est représentatif du traitement dans la zone.

L'invention propose d'utiliser une représentation du coefficient $\Delta\bar{\alpha}$ pour la visualisation des effets du traitement : la figure 9 représente une image frontale en échelle de gris du différentiel d'atténuation nommée par la suite « $\Delta\bar{\alpha}$ image ». Une image frontale est une image obtenue dans plan contenant parallèle au transducteur de thérapie. Celle-ci a été obtenue en décomposant chaque tranche transversale en 50 blocs de 5 lignes RF sur lesquels $\Delta\bar{\alpha}$ est estimé, conduisant à une matrice 50x12. Chaque élément de la matrice correspond à un carré de 0.102x1.60 mm² ce qui permet de donner une échelle métrique aux « $\Delta\bar{\alpha}$ images ». Un seuil à -12dB du maximum semble être optimum pour délimiter les zones de lésions. Sur la figure, les niveaux élevés, supérieurs à -12 dB ; sont représentés en foncé, tandis que les autres niveaux sont représentés en clair. La limite par le rectangle blanc correspond à la limite théorique de la cible, telle que programmée dans le traitement. On constate sur la figure 9 que les zones foncées recouvrent quasiment la zone traitée, et que la visualisation de $\Delta\bar{\alpha}$ permet une appréciation fiable de la zone traitée.

Les figures 10 et 11 montrent des images analogues à celles de la figure 9 : la figure 10 est une image faite immédiatement après traitement et la figure 11 est une image faite après refroidissement des tissus. Dans les deux cas, la variation est calculée par rapport aux tissus avant le traitement. Le temps nécessaire pour que le centre de la zone traitée retrouve sa température d'origine, à 2 °C près, a été de 30 minutes. Le différentiel d'atténuation a légèrement diminué avec le refroidissement son maximum est de 1 dB/cm inférieur à celui calculé immédiatement après traitement. La comparaison de ces deux figures montre clairement que le procédé de l'invention peut être utilisé aussi bien en temps réel, immédiatement avant et après un tir de traitement, qu'en différé, après la fin du traitement, pour une évaluation des effets de celui ci. L'invention s'applique ainsi non seulement l'assistance à la conduite d'un traitement en fournissant au praticien les mesures immédiates lui permettant d'adapter son traitement ; elle s'applique aussi après la fin d'un traitement, pour permettre au praticien d'évaluer les effets d'un traitement.

Les figures 12, 13 et 14 représentent respectivement, avec les mêmes conventions que la figure 9, et pour une même zone de tissu, l'atténuation moyenne

avant le traitement, l'atténuation moyenne après le traitement et la variation d'atténuation. Sur les trois figures, le rectangle blanc représente la cible. Sur la figure 12, les hétérogénéités du tissu font apparaître des variations importantes des niveaux de gris. Sur la figure 13, une zone de plus forte atténuation apparaît dans la zone ciblée, mais les hétérogénéités ne permettent pas de bien délimiter la zone traitée. Par contre il n'y a pas d'équivoque sur l'image de la figure 14 qui représente les variations d'atténuation moyenne. On peut remarquer également sur les figures 12 et 13 que le coefficient d'atténuation moyen n'a pas changé en dehors de la zone cible, ce qui atteste de la validité du système d'acquisition, les légères différences étant dues aux erreurs d'estimation.

L'invention permet donc caractériser l'apparition de lésions de nécrose de coagulation lors de traitements par HIFU grâce à une mesure de variation locale de l'atténuation moyenne dans les tissus. L'expérimentation a été réalisée sur des morceaux de foie de porc grâce à un appareil de thérapie ultrasonore utilisé exactement dans les mêmes conditions que lors des traitements de la prostate humaine.

Pour des raisons de précision de calcul, l'atténuation des ultrasons dans les exemples a été estimée sur toute la longueur des signaux RF ne permettant ainsi qu'une estimation moyenne sur l'épaisseur des tissus. Dans la mesure où il est nécessaire de disposer d'une précision plus importante dans le sens de la profondeur, on peut réduire la longueur d'étude sur les lignes RF et de préférence augmenter leur nombre pour conserver une faible variance sur l'estimation de l'atténuation. Ceci pourrait être fait en augmentant le nombre de tranches d'acquisition.

Les figures montrent que l'estimation de la variation moyenne de l'atténuation, et notamment sur des images en coupe frontale, permet de bien visualiser la zone de lésion définie par l'utilisateur, qui s'accorde avec la région où $\Delta\bar{\alpha}$ est supérieur à un seuil défini à -12dB du maximum. La zone cible dans les figures correspond à un pavé de 42 lésions (6 par 7). Comme chaque lésion est équivalente à un cylindre de 1.6mm de diamètre et 20 mm de hauteur, la surface frontale au milieu de la région traitée représente alors 1.08cm². La surface moyenne des lésions estimée sur les $\Delta\bar{\alpha}$ images est de 1.3cm² soit 20% plus importante. Ce léger étalement peut être expliqué par les phénomènes de conduction thermique lors des traitements. Ceux-ci sont aussi la cause d'une accumulation de température plus importante dans la partie centrale du traitement. On trouve ainsi un $\Delta\bar{\alpha}$ maximum au centre de la région cible sur les $\Delta\bar{\alpha}$ images des figures 9 à 13 ainsi que sur la figure 6. Il est probable que ces phénomènes sont moins importants sur les prostates traitées en clinique à cause de la vascularisation.

Les $\Delta\bar{\alpha}$ images selon l'invention offrent plusieurs avantages par rapport aux images classiques d'atténuation. L'interprétation d'une image d'atténuation absolue faite sur du tissu traité par HIFU n'est pas simple dans la mesure où il est difficile de séparer les zones de forte atténuation dues aux lésions aux zones de forte atténuation préexistant dans le tissu, comme le montrent les figures 12 et 13. Certaines zones faiblement atténuantes pourront aussi voir leur niveau d'atténuation augmenter lors de la création des lésions sans que celui-ci se distingue du niveau d'atténuation moyen du tissu. Une mesure différentielle permet d'éliminer ces problèmes. De surcroît, les images d'atténuation absolue sont limitées par les problèmes de diffraction de la sonde d'imagerie ainsi que par la présence d'hétérogénéités dans le tissu (zones d'ombre, échos spéculaires ...) qui font que le terme de diffusion peut varier avec la profondeur. La technique utilisée ici s'affranchit des problèmes de diffraction inhérents à la sonde d'imagerie puisque les mesures avant et après traitement sont effectuées exactement aux mêmes positions. Une petite variation peut néanmoins intervenir à cause de la dilatation volumique des tissus lors de la création des lésions, mais celle-ci est négligeable vis à vis de l'espace inter tranche qui est de 1.6 mm dans le mode de réalisation retenu.

L'appareil Ablatherm, grâce à sa sonde, permet d'éviter les mouvements de la sonde, et assure ainsi que la mesure est essentiellement indépendante des mouvements du patient, et notamment des mouvements respiratoires.

L'influence de la température des tissus sur les $\Delta\bar{\alpha}$ images peut être discutée. Les mesures effectuées ici sont faites quelques minutes seulement après la création des lésions alors que les tissus traités présentent un gradient de température élevé à cause de l'accumulation de chaleur. Une mesure effectuée après refroidissement d'un échantillon a permis de constater que la température n'était pas le facteur déterminant dans les variations d'atténuation moyenne. La différence maximale de $\Delta\bar{\alpha}$ diffère seulement de 1dB/cm, et les dimensions mesurées sur les $\Delta\bar{\alpha}$ images ne varient que de 3%. La comparaison des figures 10 et 11 montrent que l'invention peut être utilisée à des instants différents.

Le procédé de l'invention peut être directement appliqué au contrôle des traitements *in vivo* puisque les conditions d'expérimentation sont celles utilisées en clinique. Son implémentation temps réel est possible car les algorithmes de calculs (basés sur des calcul de FFT) sont très rapides, peu gourmands en mémoire et qu'il n'est pas nécessaire de faire de correction de diffraction. Enfin, pour augmenter l'efficacité des traitements par HIFU, une estimation en profondeur de $\Delta\bar{\alpha}$ est utile : Les images en coupes frontales des figures 9, 10, 11 ou 14 donnent cependant une indication sur l'épaisseur de la zone traitée puisque les niveaux forts correspondent aux régions où l'épaisseur de tissu traité est maximum.

Dans une réalisation pratique, les images correspondantes peuvent être affichées sur l'écran de contrôle de l'appareil de traitement ou de l'échographe, par exemple en surimpression de l'image échographique ; ceci permet au médecin de repérer facilement les zones traitées, et d'adapter son traitement en conséquence.

- 5 Dans l'ensemble de la présente description, on a utilisé le terme d'atténuation. On pourrait aussi utiliser le terme d'absorption ; de façon stricte, l'absorption ne prend pas en compte les phénomènes de diffusion et les autres pertes dans le milieu. Au contraire, l'atténuation est généralement calculée à partir de l'affaiblissement global du signal. Dans la pratique, le rapport de l'atténuation et de l'absorption est
- 10 généralement constant pour un tissu donné.

- La mesure des variations de l'atténuation selon l'invention permet un contrôle et un suivi de la formation des lésions dans un traitement par ultrasons focalisés. La description qui précède mentionne l'application aux ultrasons focalisés pour un traitement par HIFU ; l'invention s'applique aussi à d'autres types de traitements, par
- 15 exemple des traitements par hyperthermie, et plus généralement tous les traitements dans lesquels l'atténuation acoustique est représentative de l'état des tissus traités. De ce point de vue, l'invention peut aussi être appliquée à la mesure des effets d'un traitement par hyperthermie utilisant des micro-ondes, ou encore des lasers, ou des ondes radiofréquences. Elle s'applique notamment pour le contrôle du traitement de
- 20 l'adénome prostatique par voie endo-urétrale à l'aide d'appareils délivrant des micro-ondes, tel celui commercialisé par la même société sous la marque Prostatron.

- On notera que l'invention ne fournit qu'une mesure de la variation de l'atténuation acoustique, et de ce point de vue, s'applique indépendamment du traitement envisagé ou appliqué ; l'invention ne permet pas de suggérer
- 25 immédiatement le type ou la puissance de traitement ou l'énergie totale à appliquer pour une cible donnée. En ce sens, la mesure de l'atténuation acoustique selon l'invention est donc indépendant de l'exercice par un médecin ou un chirurgien de son art, par le choix des organes à traiter, de la puissance à appliquer, de la durée ou le type du traitement ou des autres paramètres. En fait, la mesure n'a aucun rapport
- 30 fonctionnel avec l'effet thérapeutique du traitement, qui est déterminé par le médecin mettant en oeuvre le traitement.

- Bien entendu, la présente invention n'est pas limitée aux exemples et modes de réalisation décrits et représentés, mais elle est susceptible de nombreuses variantes accessibles à l'homme de l'art. Il est clair que si l'invention a été décrite dans son
- 35 application à l'exemple de la prostate, elle peut s'appliquer aussi à d'autres tissus. On pourrait ainsi utiliser l'invention pour l'hyperthermie du sein, du foie, ou d'autres organes ou tissus. Il est aussi clair que l'invention n'est pas limitée au mode de

réalisation des figures 1, et peut s'appliquer à d'autres appareils endo-cavitaires ou non.

REVENDICATIONS

- 1.- Procédé de mesure de l'effet d'une thérapie sur un tissu, comprenant :
- la mesure des ultrasons rétrodiffusés par le tissu avant le traitement ;
 - 5 - la mesure des ultrasons rétrodiffusés par le tissu après le traitement;
 - calcul de la variation de l'atténuation moyenne du tissu entre avant et après le traitement, autour de la cible.
- 2.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend en outre
- 10 le calcul de la variation de l'atténuation moyenne du tissu sur une plage de fréquence et l'affichage de la variation calculée.
- 3.- Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que les étapes de mesure comprennent la mesure des ultrasons émis par un transducteurs
- 15 d'échographie et rétrodiffusés.
- 4.- Procédé selon la revendication 2 ou 3, caractérisé en ce que l'atténuation moyenne est calculée par la méthode dite des bandes de fréquence.
- 20 5.- Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le tissu comprend la prostate.
- 6.- Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le traitement comprend l'induction de nécroses dans le tissu, par élévation brutale de
- 25 température.
- 7.- Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que le traitement comprend l'application d'ultrasons focalisés sur le tissu.
- 30 8.- Un appareil de traitement d'un tissu par formation de nécroses dans le tissu, comprenant des moyens de mesure des ultrasons rétrodiffusés par le tissu avant le traitement, et de mesure des ultrasons rétrodiffusés par le tissu après le traitement et des moyens de calcul de la variation de l'atténuation moyenne entre avant et après le traitement, autour de la cible.
- 35 9.- Appareil selon la revendication 8, caractérisé en ce que les moyens de calcul calculent la variation de l'atténuation moyenne du tissu sur une plage de fréquence, et en ce qu'il comprend des moyens d'affichage de la variation calculée.

10.- Appareil selon la revendication 8 ou 9, caractérisé en ce que les moyens de mesure comprennent une mesure des signaux reçus sur un transducteur d'échographie.

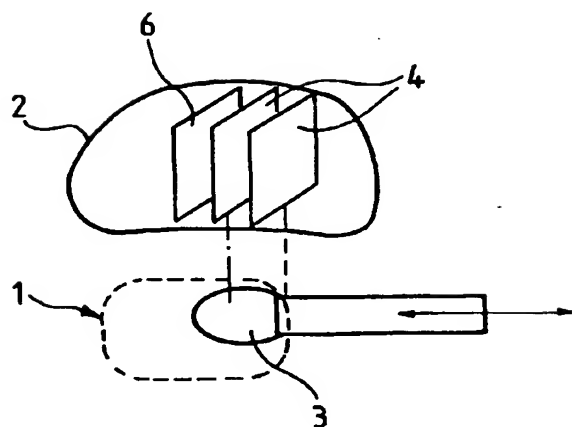
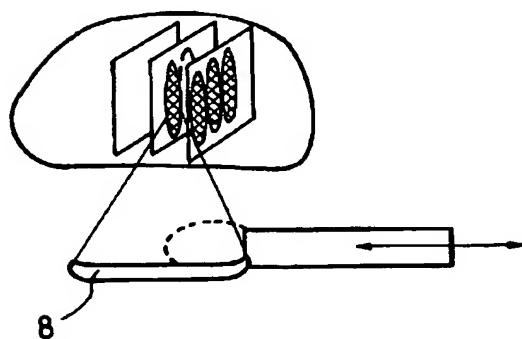
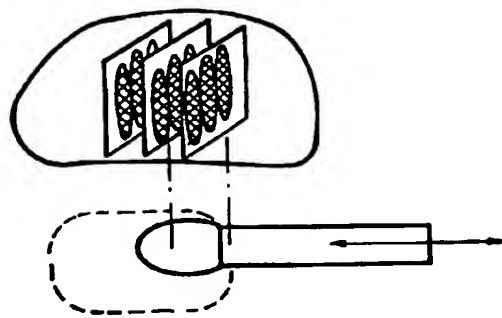
5

11.- Appareil selon la revendication 9 ou 10, caractérisé par des moyens d'affichage de la variation d'atténuation moyenne dans un plan perpendiculaire à la direction de traitement.

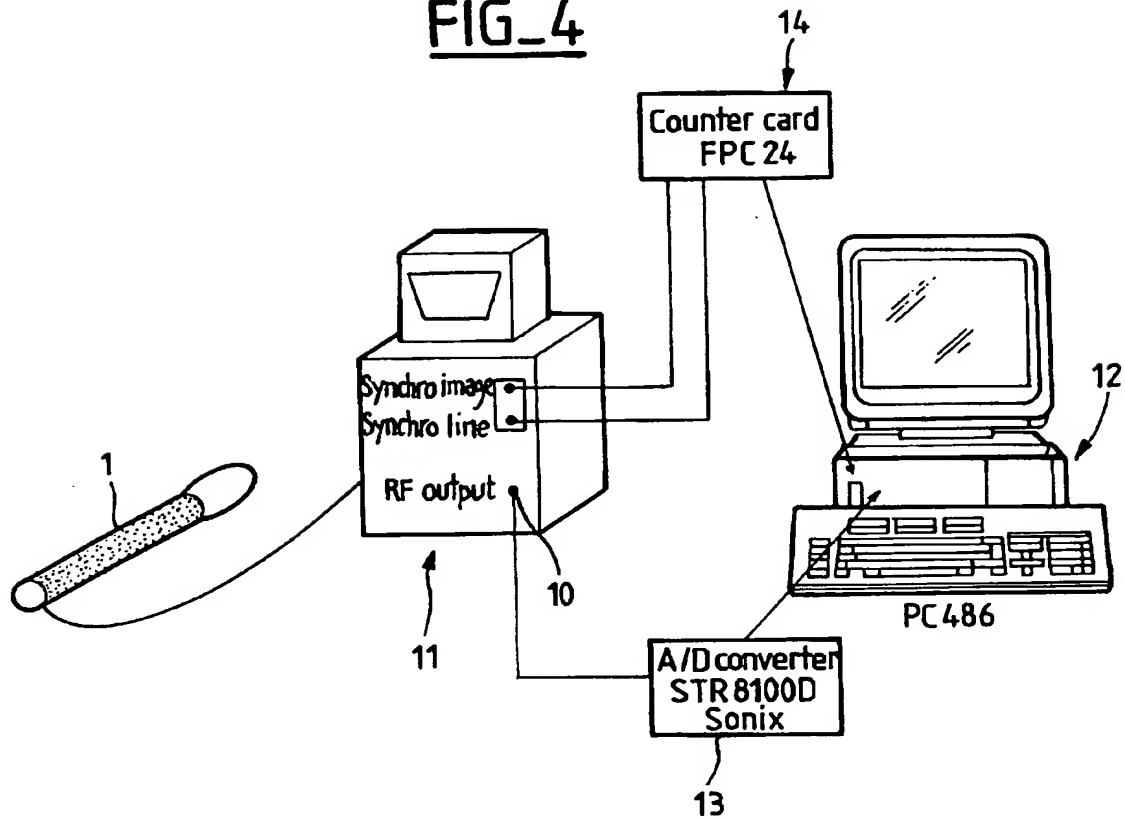
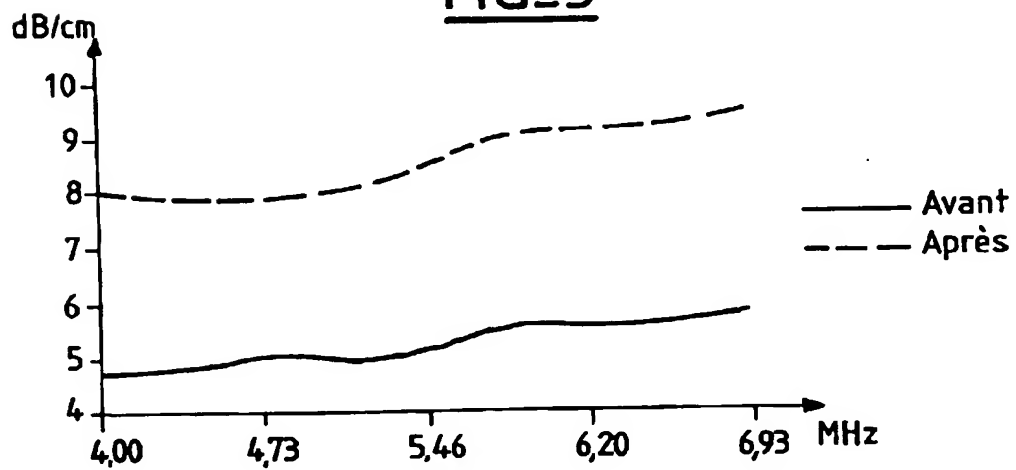
10 12.- Appareil selon l'une des revendications 8 à 11, caractérisé par des moyens d'induction de nécroses dans le tissu, par élévation brutale de température.

13.- Appareil selon la revendication 12, caractérisé en ce que lesdits moyens comprennent un transducteur focalisant des ultrasons.

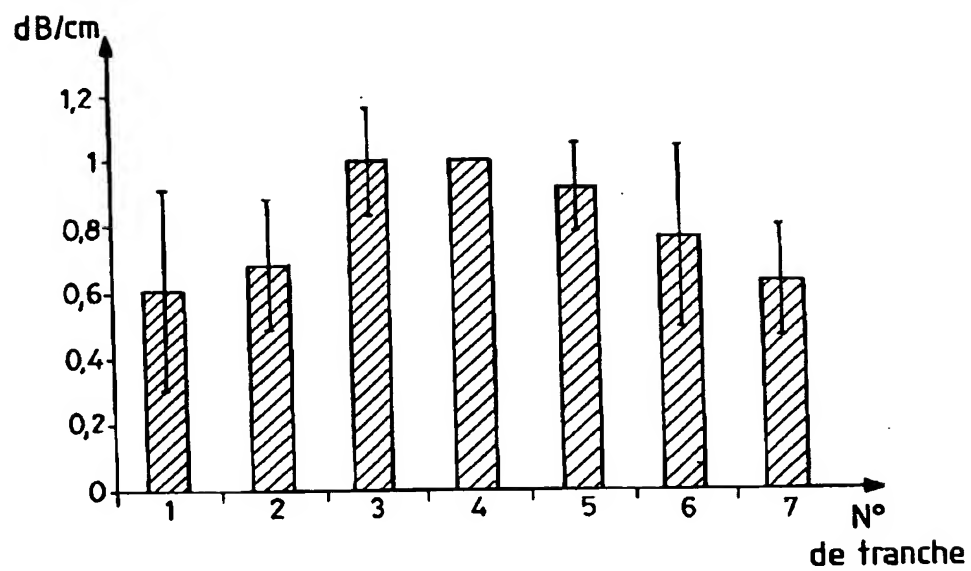
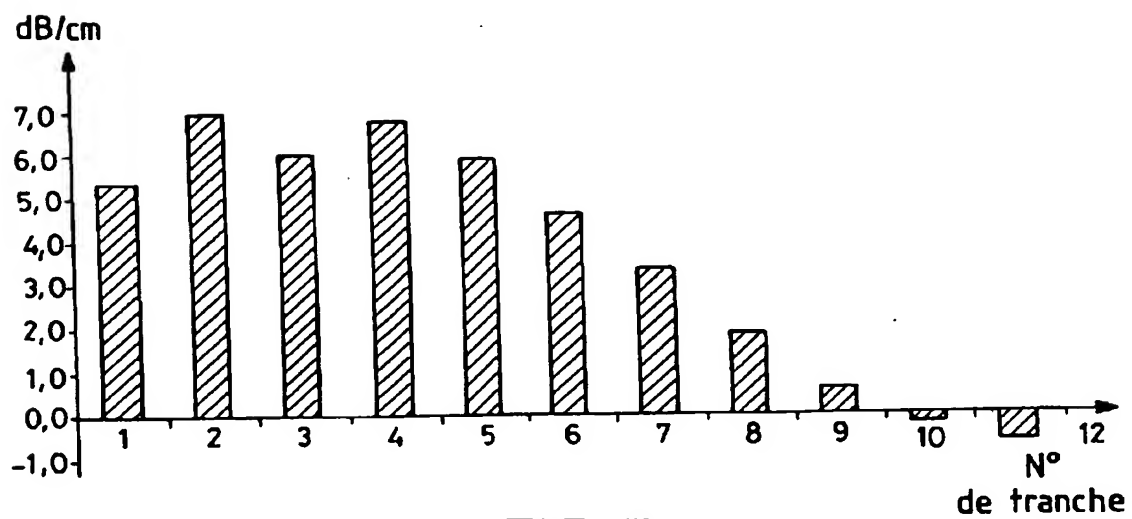
1/6

FIG_1FIG_2FIG_3

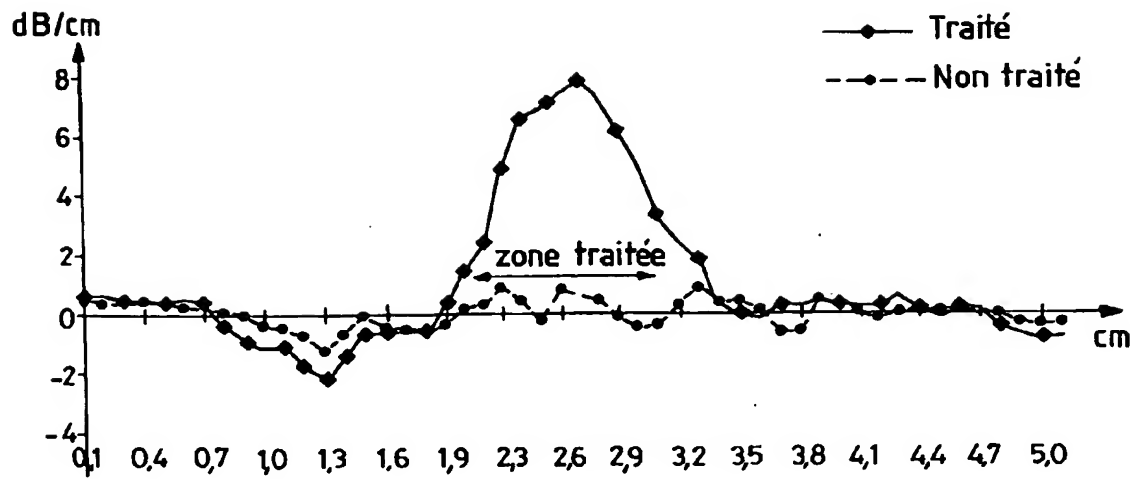
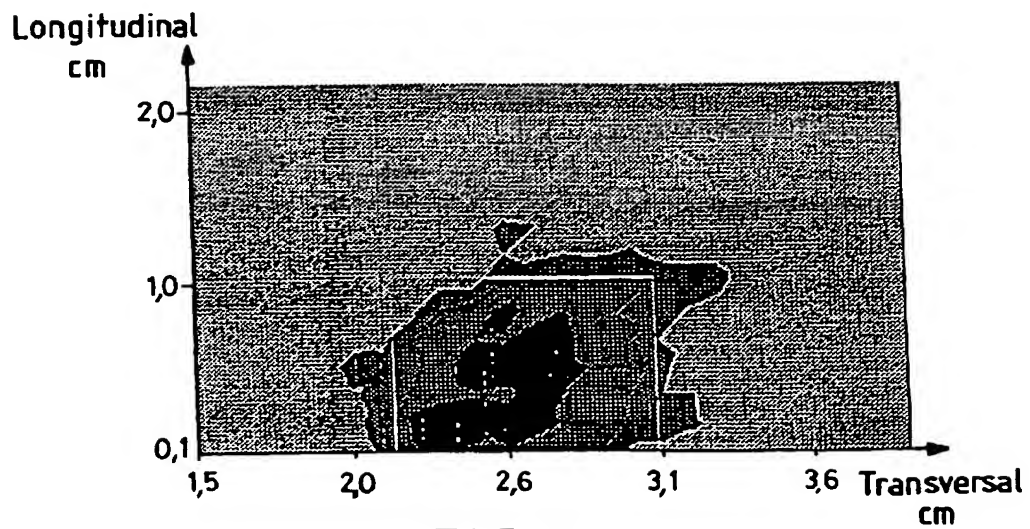
2/6

FIG_4FIG_5

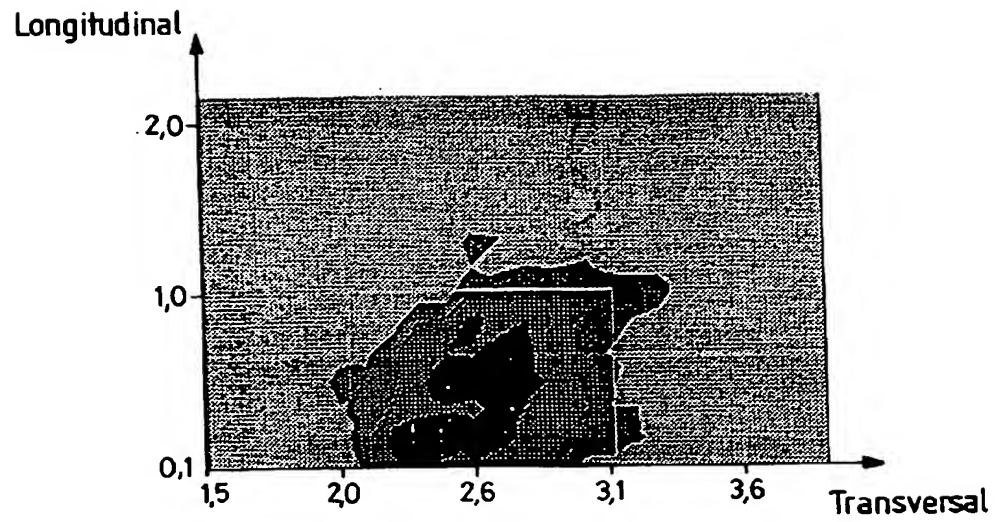
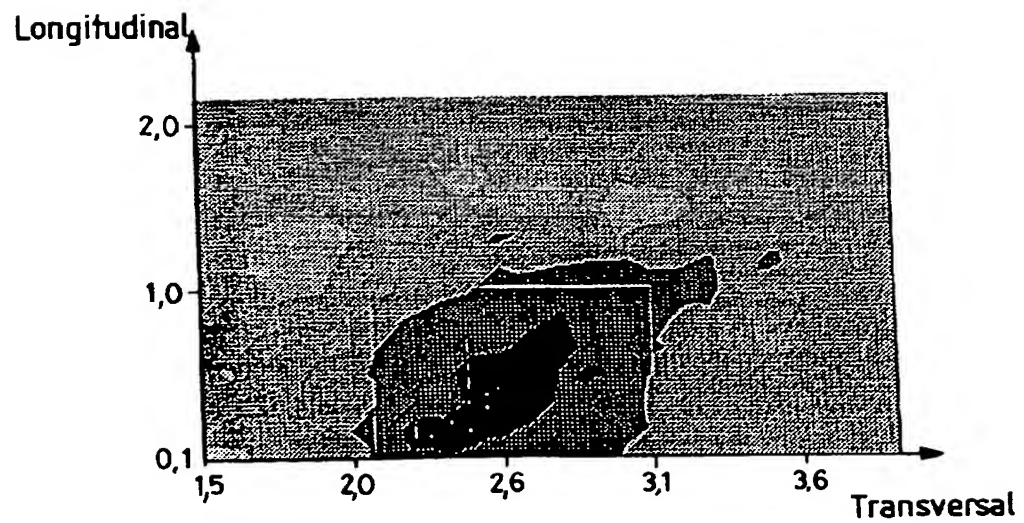
3/6

FIG_6FIG_7

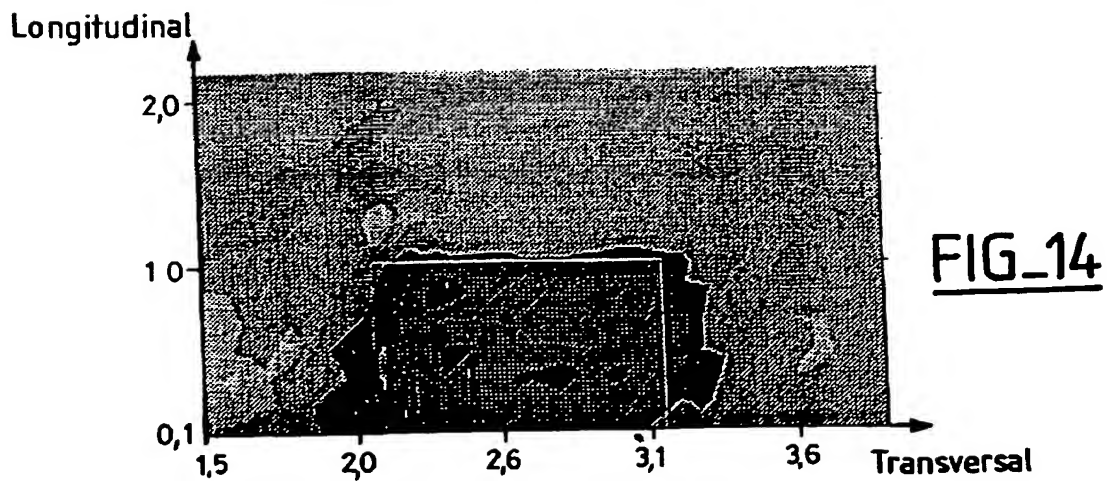
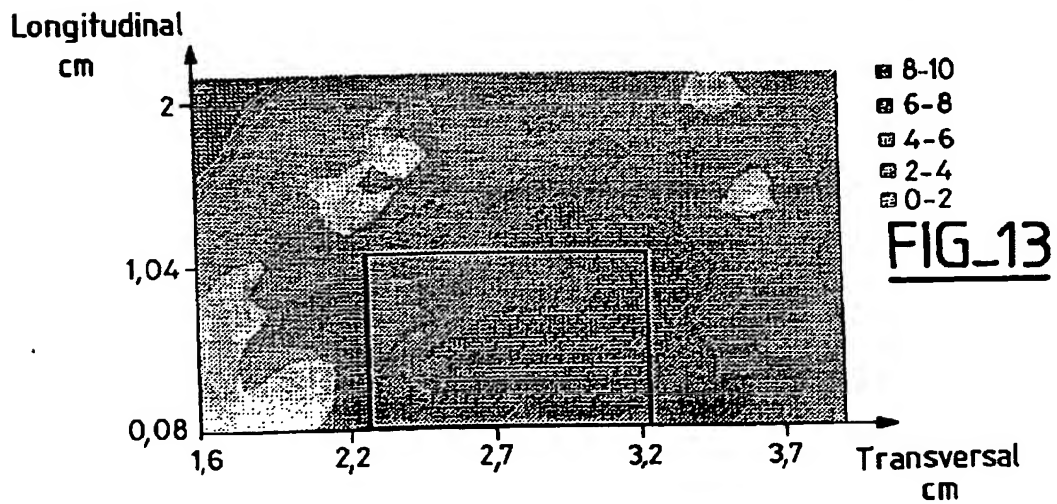
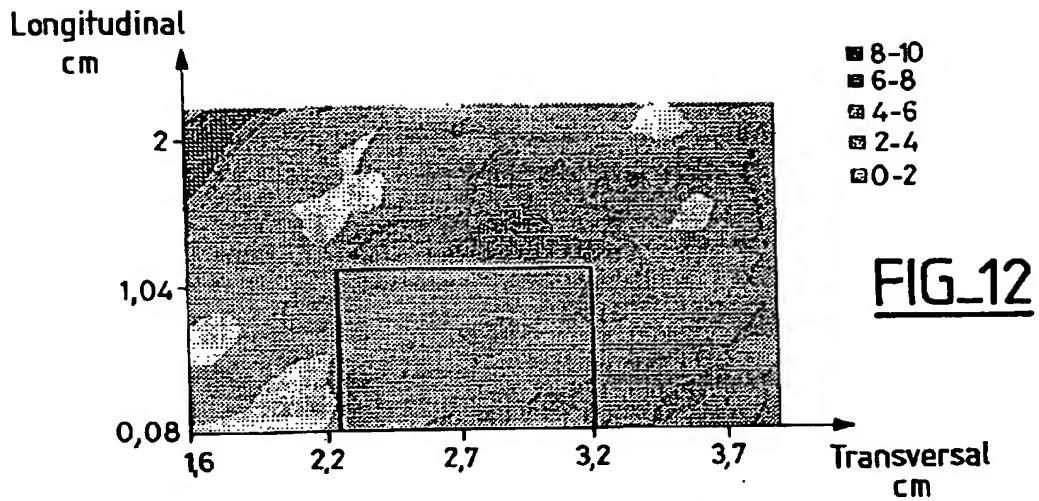
4 / 6

FIG_8FIG_9

5/6

FIG_10FIG_11

6/6



RAPPORT DE RECHERCHE

articles L.612-14, L.612-17 et R.612-53 à 69 du code de la propriété intellectuelle

OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

Après l'accomplissement de la procédure prévue par les textes rappelés ci-dessus, le brevet est délivré. L'Institut National de la Propriété Industrielle n'est pas habilité, sauf dans le cas d'absence **manifeste** de nouveauté, à en refuser la délivrance. La validité d'un brevet relève exclusivement de l'appréciation des tribunaux.

L'I.N.P.I. doit toutefois annexer à chaque brevet un "RAPPORT DE RECHERCHE" citant les éléments de l'état de la technique qui peuvent être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention. Ce rapport porte sur les revendications figurant au brevet qui définissent l'objet de l'invention et délimitent l'étendue de la protection.

Après délivrance, l'I.N.P.I. peut, à la requête de toute personne intéressée, formuler un "AVIS DOCUMENTAIRE" sur la base des documents cités dans ce rapport de recherche et de tout autre document que le requérant souhaite voir prendre en considération.

CONDITIONS D'ÉTABLISSEMENT DU PRÉSENT RAPPORT DE RECHERCHE

- ☒ Le demandeur a présenté des observations en réponse au rapport de recherche préliminaire.
- ☐ Le demandeur a maintenu les revendications.
- ☒ Le demandeur a modifié les revendications.
- ☐ Le demandeur a modifié la description pour en éliminer les éléments qui n' étaient plus en concordance avec les nouvelles revendications.
- ☐ Les tiers ont présenté des observations après publication du rapport de recherche préliminaire.
- ☐ Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

DOCUMENTS CITÉS DANS LE PRÉSENT RAPPORT DE RECHERCHE

La répartition des documents entre les rubriques 1, 2 et 3 tient compte, le cas échéant, des revendications déposées en dernier lieu et/ou des observations présentées.

- ☒ Les documents énumérés à la rubrique 1 ci-après sont susceptibles d'être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention.
- ☐ Les documents énumérés à la rubrique 2 ci-après illustrent l'arrière-plan technologique général.
- ☐ Les documents énumérés à la rubrique 3 ci-après ont été cités en cours de procédure, mais leur pertinence dépend de la validité des priorités revendiquées.
- ☐ Aucun document n'a été cité en cours de procédure.

1.ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE SUSCEPTIBLES D'ETRE PRIS EN CONSIDERATION POUR APPRECIER LA BREVETABILITE DE L'INVENTION	
Référence des documents (avec indication, le cas échéant, des parties pertinentes)	Revendications du brevet concernées
<p>GB 2 279 742 A (INSTITUTE OF CANCER RESEARCH) 11 Janvier 1995 * page 2, ligne 28 - page 6, ligne 30 * * figure 1 *</p> <p>US 4 936 308 A (FUKUKITA ET AL.) 26 Juin 1990 * colonne 1, ligne 16 - colonne 2, ligne 14 * * colonne 3, ligne 22 - ligne 27 * * colonne 8, ligne 47 - colonne 9, ligne 41 * * colonne 14, ligne 44 - colonne 16, ligne 63 * * figure 2 *</p> <p>BUSH ET AL. : " Acoustic properties of lesions generated with an ultrasound therapy system " ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY, Vol. 19, no. 9, 1993, Pages 789-801, XP002096169 UK * abrégé * * page 790, colonne de gauche, ligne 3 - page 791, colonne de droite, ligne 17 * * page 791, colonne de droite, ligne 51 - page 798, colonne de droite, ligne 22 * * figures 1, 2, 4, 6-9 *</p> <p>LIZZI ET AL. : " Ultrasonic spectrum analysis for tissue assays and therapy evaluation " INTERNATIONAL JOURNAL OF IMAGING SYSTEMS AND TECHNOLOGY, Vol. 8, no. 1, 1997, Pages 3-10, XP000686838 US * abrégé * * page 3, colonne de droite, ligne 3 - page 4, colonne de gauche, ligne 35 * * page 4, colonne de droite, ligne 26 - page 6, colonne de gauche, ligne 14 * * page 8, colonne de droite, ligne 4 - ligne 19 * * figures 1-3 *</p>	<p>1, 2, 3, 6, 8, 10, 12, 13</p> <p>1, 3, 6, 8, 10, 12</p> <p>1, 2, 3, 6 à 13</p> <p>1, 3, 5, 6, 8, 10, 12</p>
2.ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE ILLUSTRANT L'ARRIERE-PLAN TECHNOLOGIQUE GENERAL	
NEANT	
3. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE DONT LA PERTINENCE DEPEND DE LA VALIDITE DES PRIORITES	
Référence des documents (avec indication, le cas échéant, des parties pertinentes)	Revendications du brevet concernées
NEANT	